Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung der Katalyse des Wasserstoffsuperoxyds

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

WERNER BORNEMANN
appr. Zahnarzt aus Hildesheim

Halle (Saale) 1938

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung der Katalyse des Wasserstoffsuperoxyds

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

WERNER BORNEMANN
appr. Zahnarzt aus Hildesheim

Halle (Saale) 1938

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 14

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. O. Geßner

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Heinroth

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1938.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Meinen lieben Eltern
gewidmet

INHALTSÜBERSICHT.

	Seite
I. Einleitung	5—6
II. Experimenteller Teil	6—23
1. Versuchsanordnung	6—9
2. Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Blutes	9—20
a) Blausäure	9—13
b) Glutathion	13—14
c) Natriumnitrat	15—16
d) Natriumacid	16—20
3. Versuche mit Leberkatalase	20—23
III. Besprechung der Versuchsergebnisse	23
IV. Zusammenfassung	24—25

I. EINLEITUNG.

Das Wasserstoffsuperoxyd (in folgenden abgekürzt H_2O_2), von den Chemikern Wasserstoffperoxyd genannt, ist eines der stärksten Oxydationsmittel. Es oxydiert unter Abspaltung von aktivem Sauerstoff unter anderem z. B. Bleisulfid zu Bleisulfat, Schwefelwasserstoff zu Schwefel, die Hydroxyde der Erdalkalimetalle zu Peroxyden, das farblose Titandioxyd zu gelbem Titantrioxyd (eine Reaktion, die sehr empfindlich und zur quantitativen Bestimmung kleiner H_2O_2-Mengen geeignet ist) und die Chromsäure zu Überchromsäureanhydrid.

Daß ein so kräftiges Oxydationsmittel wie H_2O_2 desinfizierende Eigenschaften besitzt und als oxydierend wirkendes Desinfektionsmittel in der Heilkunde Verwendung findet, ist durchaus verständlich.

Weniger gesichert ist dagegen die Frage, ob H_2O_2 im Organismus dieselbe starke Desinfektionswirkung auszuüben vermag, wie im Reagenzglas. Überall im Organismus, insbesondere im Blut, im Speichel, in den Wundsekreten (Eiter) und in der Leber finden sich Katalasen, eisenhaltige Fermente, die H_2O_2 katalytisch zu spalten vermögen. Katalase zersetzt das H_2O_2 nach folgender Gleichung:

$$2\,H_2O_2 = 2\,H_2O + O_2$$

Es entsteht somit bei der katalytischen Spaltung des H_2O_2 molekularer Sauerstoff. Dies zeigt sich in überzeugender Weise bei dem folgenden Versuch, der mit der Sicherheit eines Vorlesungsexperimentes stets gleichsinnig verläuft:

Gibt man zu einer etwa 1 %igen Blutauflösung (1 ccm defibriniertes Blut ad 100 ccm Aqua dest.) oder zu einer 1 %igen Blutsuspension in 0,9 %iger NaCl-Lösung einige Tropfen einer verdünnten H_2O_2-Lösung, so entsteht sofort eine mit starker Schaumbildung einhergehende Gasentwicklung. Daß es sich hierbei um molekularen Sauerstoff handelt, geht schon daraus hervor, daß eine Oxydation des Blutfarbstoffes zu Methämoglobin ausbleibt und daß sogar abgestandenes dunkles Blut (das wenig Oxyhämoglobin und viel reduziertes Hämoglobin enthält) nach Zusatz von H_2O_2 sofort hellrot wird, indem sich das reduzierte Hämoglobin wieder in Oxyhämoglobin verwandelt. Gibt man zu der oben genannten Blutauflösung bzw. Blutsuspension vor Hinzufügen des H_2O_2 soviel Blausäure hinzu, daß das katalytische Ferment gelähmt wird, so bleibt erstens die Gasentwicklung aus und zweitens verfärbt sich die Blutlösung sofort braun, was erkennen läßt, daß nunmehr kein molekularer Sauerstoff entstanden ist, sondern jetzt durch Wegfall der Katalasewirkung die aktiv oxydierende Wirkung des H_2O_2 auf den Blutfarbstoff in Erscheinung tritt.

Man kann also folgern, daß H_2O_2 im Organismus da, wo es mit Katalase in Berührung kommt, so gespalten wird, daß die aktiv-

oxydierende Wirkung ausbleibt oder zunmindest sehr gering ist. Selbstverständlich gilt dies nur dann, wenn die H_2O_2-Konzentration nicht zu hoch und der Katalasegehalt der Gewebe bzw. der Körperflüssigkeiten oder Sekrete groß genug ist, um alles H_2O_2 nach der Gleichung: $2\,H_2O_2 = 2\,H_2O + O_2$ zu zerlegen.

Es kann somit der Auffassung von Poulsson[1]), wonach bei der H_2O_2-Wirkung in Gegenwart von Katalase der „naszierende Sauerstoff" die antiseptische Wirkung bedinge, nicht ohne weiteres beigetreten werden, und Poulssen schreibt auch selbst: „Die Wirkung dauert nur die wenigen Augenblicke, in denen der Sauerstoff in aktiver Form zugegen ist".

Wenn auch zuzugeben ist, daß der nach der obigen Gleichung bei der Katalyse des H_2O_2 entstehende molekulare Sauerstoff im Moment der Reaktion sich erst aus je 2 Atomen pro 1 Molekül bilden muß, so zeigt doch der oben mitgeteilte Versuch mit Blutlösung, daß aktiver Sauerstoff bei Gegenwart von genügend Katalase praktisch nicht in Erscheinung tritt.

Obwohl nun H_2O_2 trotz der katalytischen Zerlegung unter Bildung von molekularem Sauerstoff noch dadurch von Wert ist, daß durch die Gasentwicklung eine wundreinigende Wirkung und durch Schaumbildung eine Blutstillung erzielt werden und daß auch der molekulare Sauerstoff gegenüber anaeroben Erregern allein durch seine Gegenwart eine antibakterielle Wirkung entfalten kann, würde es doch von Wert sein, die Katalasewirkung auf das Desinfektionsmittel H_2O_2 ausschalten zu können. Denn hierdurch wäre erzielt, daß H_2O_2 auch in Gegenwart von Katalase wirklich aktiv oxydierend wirken könnte.

Die Aufgabe war also, Pharmaka zu finden und zu prüfen, die unter Aufhebung der Katalasewirkung die aktiv-oxydierenden Eigenschaften des H_2O_2 erhalten.

Naturgemäß ging ich von der als Fermentlähmer bekannten Blausäure aus, obwohl die große Giftigkeit dieses Stoffes eine praktische Verwendung ausschloß.

Im Anschluß an die Blausäure untersuchte ich die Wirkung von Glutathion, Natriumnitrat und Natriumacid auf die Katalasewirkung.

II. EXPERIMENTELLER TEIL.

1. Versuchsanordnung.

Die Versuche zur pharmakologischen Beeinflussung der Katalyse des H_2O_2 führte ich erstens mit Blut, zweitens mit Pferdeleberpulver als Katalaseträger durch.

[1]) E. Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie, Leipzig 1937, S. 441.

Die Blutversuche wurden entweder mit Suspensionen von defibriniertem Rinderblut in 0,9 %iger Kochsalzlösung oder mit durch Aqua destillata hämolysiertem defibrinierten Rinderblut ausgeführt. Im ersten Fall enthielten alle anderen verwendeten Lösungen ebenfalls 0,9 % Kochsalz, im zweiten Fall wurde für die übrigen Lösungen Aqua destillata verwendet.

Im einzelnen ging ich so vor, daß ich je 5 ccm einer Blutlösung bzw. Blutsuspension bzw. Aufschwemmung von Leberpulver in Wasser mit 5 ccm der betreffenden Pharmakonlösung mischte, dem Gemisch 0,1 ccm einer 10 %igen H_2O_2-Lösung zugab und dann die Röhrchen nach Umschütteln sofort in ein Wärmbad von konstant 37° C brachte, in dem sie verschieden lang (5 Min.—10 Std.) verblieben. Nach Herausnahme der Reagenzgläser aus dem Wasserbad trocknete ich die Gläser außen sorgfältig ab, brachte den Inhalt jedes Röhrchens quantitativ in ein besonderes Titrierkölbchen und bestimmte jodometrisch den Gehalt an H_2O_2.

Alle im Folgenden angegebenen Konzentrationen bedeuten Endkonzentrationen. Konstant blieben die Konzentrationen von Blut (1 %) und Leberpulver (1 ‰) und die H_2O_2-Konzentration, die stets 1 : 1000 betrug. Die Pharmaka, deren Wirkung auf Katalase geprüft werden sollte, wurde in verschiedenen Konzentrationen zur Anwendung gebracht. Es war daher notwendig, daß ich zum Ansatz (da 5 ccm Blutlösung bzw. Blutsuspension bzw. Leberpulveraufschwemmung mit je 5 ccm Pharmakonlösung gemischt wurden), die Blutlösung bzw. Suspension von Blut und Leberpulver und die Konzentrationen der einzelnen Pharmaka doppelt so hoch wählte als der gewollten Endkonzentration entsprach. Ein Beispiel möge dies erläutern:

5 ccm 2 %ige Blutlösung in Aqua dest.
+ 5 ccm 2 %ige KCN-Lösung in Aqua dest.
+ 0,1 ccm H_2O_2 10 %ig in Aqua dest.

Die Mischung ergibt folgende Endkonzentrationen:

Blut = 1 %
K CN = 1 %
H_2O_2 = 0,1 %

Streng genommen weichen die Konzentrationen von den angegebenen Werten etwas ab, da die Mischung nach Zugabe von H_2O_2 nicht genau 10,0 sondern 10,1 ccm beträgt, und dadurch die Konzentrationen etwas geringer werden als angegeben ist. Da die entstandene geringe Konzentrationsänderung aber praktisch keine Rolle spielt und besonders die H_2O_2-Konzentration in allen Fällen die gleiche ist, können die Abweichungen unberücksichtigt bleiben.

In jeder Versuchsreihe wurden neben dem Hauptversuch, der aus den Mischungen von Blut bzw. Pferdeleberpulver als Katalaseträger, Pharmakon und H_2O_2 bestand, noch 4 Kontrollversuche durchgeführt, sodaß sich für jeden Hauptversuch die folgenden Versuchsreihen ergaben:

a) Hauptversuch: Blut (bzw. Pferdeleberpulver) als Katalaseträger + Pharmakon + H_2O_2.

b) Kontrolle 1: Pharmakon + H_2O_2 ohne Blut bzw. Pferdeleberpulver.

c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (ohne Blut bzw. Pferdeleberpulver, ohne Pharmakon).

d) Kontrolle 3: H_2O_2 + Blut bzw. Pferdeleberpulver ohne Pharmakon.

e) Kontrolle 4: Blut bzw. Pferdeleberpulver + Pharmakon (ohne H_2O_2).

Der Hauptversuch und die Kontrollen 1—3 sind in den Tabellen 2—13 in derselben Reihenfolge angegeben wie oben (a—d) aufgeführt. Die Kontrolle 4, die der Feststellung diente, ob zwischen Pharmakon und Blut bzw. Pferdeleberpulver eine wahrnehmbare Reaktion stattfand, konnte in allen Tabellen wegfallen, weil alle diese Kontrollen für die Beurteilung der in den Tabellen 2—13 aufgeführten Hauptversuche 1—9 ohne Bedeutung waren.

Nach dem Mischen der Flüssigkeiten und Einbringen in das Wärmbad achtete ich bei allen Versuchen auf den Grad der Gasentwicklung und bei den Blutversuchen insbesondere auch auf etwaige Verfärbungen und Mischungen.

Bezüglich der quantitativen Bestimmung des H_2O_2 ist noch folgendes zu bemerken:

Die jodometrische Bestimmung wurde der vielgebrauchten Bestimmung mit $KMnO_4$ vorgezogen, weil die Titrationsmethode mit $KMnO_4$ schon wegen der Rotfärbung bzw. Braunfärbung der Versuchsflüssigkeiten durch das Blut, besonders aber durch die Gegenwart der großen Mengen organischen Materials praktisch unmöglich gemacht wurde.

Die jodometrische Methode, die nach Treadwell[2]) auf der Gleichung: $H_2O_2 + 2\,KJ = H_2O + K_2O + J_2$ beruht, wurde im Prinzip, wie die im Arzneibuch[3]) angegebene Bestimmung des Hydrogenium peroxydatum solutum durchgeführt. Es wurden aber folgende Abänderungen vorgenommen:

Die im Arzneibuch vorgeschriebene Wartezeit nach Zugabe von Schwefelsäure und Jodkalium verkürzte ich von 30 Minuten auf 15 Minuten, was, wie ich feststellen konnte, keine abweichende Ergebnisse bedingte. Ferner zeigte sich, daß statt der vorgeschriebenen Menge von 1 g Jodkali bereits 0,7 g genügte, sodaß ich aus Sparsamkeitsgründen nur 0,7 g Jodkali verwendete.

Die zur Titration benutzte n/10-Natriumthiosulfat-Lösung wurde laufend mit Kaliumjodat eingestellt. Als Indikator benutzte ich Stärkelösung und zwar zu jeder Titration 1 ccm. Die Menge des gefundenen H_2O_2 in g errechnete ich durch Multiplikation der verbrauchten

[2]) Treadwell, F. P.: Analytische Chemie **1917**, S. 577.

[3]) Deutsches Arzneibuch **6**. Ausgabe 1926, S. 354.

ccm n/10-$Na_2S_2O_3$ [4]) mit dem bekannten Faktor 0,001701. In den Tabellen sind alle Werte für H_2O_2 in g % aufgeführt.

Alle Proben wurden doppelt angesetzt, sodaß für jeden Einzelversuch 2 Analysenwerte vorlagen.

Da die Titration der Einzelproben 10—12 Min. erforderte, wurden die Einzelversuche, um gleiche Beobachtungszeiten zu gewährleisten, nicht gleichzeitig, sondern in einem Abstand von 15 Min. angesetzt und in das Wärmbad gebracht, und von da in den gleichen Zeitabständen zur Titration entnommen.

2. Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Blutes.

a) Blausäure.

Das erste Pharmakon, welches ich auf eine Ausschaltung der Katalasewirkung im Blute prüfte, war die Blausäure. Und zwar verwendete ich, um genaue Blausäurewerte zu erhalten, Kaliumcyanid: KCN pro analysi „Merck".

Zunächst führte ich folgende Vorversuche mit Blausäure aus: Ich stellte mir als Stammlösung eine 1 %ige KCN-Lösung in Aqua dest. dar, die durch Zusatz von Salzsäure und Puffergemisch [5]) auf $P_H = 7$ eingestellt war. Aus dieser Stammlösung wurden die Verdünnungen bis 1 : 5000 hergestellt:

Tabelle 1.
Vorversuche mit Blausäure.

Blutlösung (1%) + KCN (verschiedene Konzentrationen) + H_2O_2 (0,1%).

KCN-Konzentrationen:	Gasentwicklung: (Katalyse)	Braunfärbung:
1: 100	keine	sofort
1: 250	keine	sofort
1: 500	keine	sofort
1: 750	keine	sofort
1:1000	keine	sofort
1:2000	keine	sofort
1:3000	keine	Braunfärbung erst nach etwa 1 Min. bemerkbar
1:4000	keine	Braunfärbung erst nach etwa 1 Min. bemerkbar
1:5000	keine	Braunfärb. sehr schwach

[4]) Zur Titration verwendete ich eine 10 ccm Mikrobürette.
[5]) Phosphatpuffer.

Bei allen KCN-Konzentrationen blieb demnach die Sauerstoff-Gasentwicklung aus, vielmehr zeigte sich eine intensive Braunfärbung, bei den Konzentrationen 1:3000 bis 1:5000 trat diese Braunfärbung allerdings erst nach 1 Minute auf und war schwach. Nach einiger Zeit konnte man das Auftreten von Gasblasen beobachten, ein Zeichen, daß die Katalase des Blutes wieder wirksam wurde, in dem Maße, wie das KCN durch das H_2O_2 zerstört worden war.

Auf Grund dieser Versuche setzte ich nunmehr 2 Hauptversuche an, um quantitativ festzustellen, ob und wieviel H_2O_2 durch die Katalase des Blutes trotz Gegenwart von KCN zerstört wurde, wobei nicht nur verschiedene KCN-Konzentrationen, sondern auch verschiedene Einwirkungszeiten geprüft wurden.

Die Ergebnisse der Hauptversuche 2 und 3 (siehe Tabellen 2 und 3 auf S. 10 u. 11) zeigen, daß das Kaliumcyanid auf die Blutkatalase eine gewisse Zeit hemmend bzw. lähmend wirkte. Die Dauer dieser Wirkung war aber gering.

Tabelle 2.

Versuche mit Blausäure (KCN).

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Konzentrationen von KCN	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von			
		5 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.
a) Hauptversuch 1: Blut (1 %) + KCN + H_2O_2 (0,1 %)	1: 100	0,0716	0,0450	0,0142	—
	1: 200	0,0688	0 0369	0,0295	—
	1: 500	0,0661	0,0178	0,0085	0,0030
	1: 800	0,0409	0,0110	0,0032	0,0022
	1:1000	0,0476	0,0074	—	—
b) Kontrolle 1: KCN + H_2O_2 (0,1 %) ohne Blut	1: 100	0,0971	0,0770	0,0546	—
	1: 200	0,1038	0,0913	0,0762	—
	1: 500	0,1126	0,1056	0,0955	0,0779
	1: 800	0,1122	0,1103	0,1020	0,0894
	1:1000	0,1097	0,1122	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (0,1 %) ohne Blut, ohne KCN (Durchschnittswerte)	--	0,1152	0,1150	0,1149	0,1105
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut ohne KCN (Durchschnittswerte)	--	0,0008	0,0009	0,0008	0,0009

Tabelle 3.
Versuche mit Blausäure (KCN).

Hauptversuch 2 und 3 Kontrollen	Konzentrationen von KCN	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 5 Minuten	30 Minuten
a) Hauptversuch: Blutsuspension (1 %) (gewasch. Erythroz.) als Katalaseträger + KCN + H_2O_2 (0,1 %)	1:100	0,0731	0,0136
b) Kontrolle 1: KCN + H_2O_2 (0,1 %) ohne Blut	1:100	0,1030	0,0510
c) Kontrolle 2: H_2O_2 (0,1 %) allein (ohne Blut, ohne KCN)	—	0,1166	0,1124
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut ohne KCN	—	0,0046	0,0047

Bei der KCN-Endkonzentration 1:100 war noch über $^2/_3$ des H_2O_2 nach 5 Minuten langem Stehenlassen im Wasserbad vorhanden, nämlich rund 0,07 % H_2O_2 (statt 0,11 %), nach 15 Minuten war der H_2O_2-Gehalt um über 50 % auf 0,045 % zurückgegangen und betrug nach 30 Minuten nur noch 0,014 %. Bei KCN 1:500, 1:800, 1:1000 zeigten die gefundenen Werte eine Zersetzung des H_2O_2 um etwa die Hälfte bereits nach 5 Minuten an, während nach 15 bzw. 30 bzw. 60 Minuten eine fast völlige Zersetzung des H_2O_2 eingetreten war.

Bei der Kontrolle 1 (siehe unter b in den Tabellen 2 u. 3: KCN + H_2O_2 ohne Blut), die zur Prüfung auf etwaige Reaktionen zwischen Wasserstoff und Kaliumcyanid bei Abwesenheit von Katalase diente, zeigte sich, daß um so mehr H_2O_2 verschwunden war, je höher die KCN-Konzentrationen waren. Dies spricht meines Erachtens eindeutig dafür, daß das verschwundene H_2O_2 zur Oxydation des KCN verbraucht worden ist und deckt sich mit der Beobachtung, daß bei den Vorversuchen mit KCN, Blut und H_2O_2 (siehe Tabelle 1 S. 9) nach einiger Zeit, nämlich nach der oxydativen Ausschaltung des KCN, Gasentwicklung als Zeichen der Katalyse des verbliebenen H_2O_2 auftrat. Die Reaktivierung der durch Blausäure gehemmten Katalase durch H_2O_2 ist schon von Rona, Fiegel und Nakahara[6]) beschrieben worden.

[6]) Rona, Fiegel u. Nakahara: Biochem. Ztschr. **160**, 272 (1925).

Für die Berechnung des theoretisch möglichen H_2O_2-Gehaltes im Hauptversuch war die Berücksichtigung der Reaktion zwischen KCN und H_2O_2 notwendig. Ich habe daher die Differenz zwischen dem wahren H_2O_2-Wert (Kontrolle 2 = H_2O_2 allein ohne Blut, ohne KCN) und dem nach Oxydation des KCN durch H_2O_2 verbleibenden Wert (Kontrolle 1 = KCN + H_2O_2 ohne Blut) zu den im Hauptversuch (a) ermittelten Werten addiert, und so theoretische Werte für die H_2O_2-Konzentrationen im Hauptversuch ermittelt. Diese Werte sind in den Tabellen 4 und 5 (s. unten) aufgeführt und zeigen im Vergleich mit den Werten des Hauptversuches in Tabelle 2 und 3 (S. 10—11), daß nach Berücksichtigung dieser Korrektur KCN 1:100 bis 1:200 innerhalb 15 Minuten doch eine sehr weitgehende Hemmung der Katalyse des H_2O_2 herbeiführen würde, wenn die oxydative Wirkung des H_2O_2 auf die Katalase auszuschalten wäre.

Da aber eine Ausschaltung dieser Wirkung nicht möglich ist, somit stets eine Oxydation des KCN durch H_2O_2 vor sich geht, haben nur die Zahlen der Tabellen 2 und 3 praktischen Wert.

Tabelle 4.
Versuche mit Blausäure (KCN).
„Theoretische" Werte zum Hauptversuch 1 (siehe Tabelle 2)

Konzentrationen von KCN	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von			
	5 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.
1: 100	0,0897	0,0830	0,0745	—
1: 200	0,0802	0,0606	0,0682	—
1: 500	0,0687	0,0262	0,0279	0,0356
1: 800	0,0439	0,0157	0,0161	0,0233
1:1000	0,0531	0,0102	—	—

Tabelle 5.
Versuche mit Blausäure (KCN).
„Theoretische" Werte zum Hauptversuch 2 (siehe Tabelle 3).

Konzentration von KCN	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von	
	5 Min.	30 Min.
1:100	0,0867	0,0750

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Blausäure (KCN).

Aus den Ergebnissen der Versuche mit KCN ersieht man, daß die Blausäure in den angewandten Konzentrationen nur in geringem

Maße die Katalase auszuschalten vermochte, und daß diese Fermentlähmung noch dazu von sehr kurzer Zeitdauer war. Hinzu kommt ferner, daß die Blausäure sehr giftig für den Organismus ist. Schließt die letzte Tatsache eine Eignung des KCN für eine praktische Verwendung im Sinne meiner Aufgabe schon aus, so wäre dieses Pharmakon meinen Ergebnissen zufolge auch sonst nicht geeignet für den Zweck, den es erfüllen sollte.

b) Glutathion.

Handelte es sich bei der im vorigen Abschnitt besprochenen Blausäure um einen ausgesprochen giftigen Stoff, so wählte ich als zweite Substanz ein im Organismus physiologisch vorkommendes Pharmakon, nämlich das SH-Glutathion, das nach Bersin[7]) katalasehemmend wirkt.

Glutathion, und zwar die Thiol- oder SH-Form, ist ein Tripeptid, das sich aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll aufbaut. Seine chemische Formel ist:

$$C_{10}H_{17}N_3SO_6 = HOOC \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot HN \cdot \underset{\displaystyle CH_2 \cdot SH}{\underset{|}{CH}} \cdot CO \cdot HN \cdot CH_2 \cdot COOH$$

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Glutathion (es wurde nur eine Konzentration geprüft) zeigten sehr große Ähnlichkeit mit den Ergebnissen der entsprechenden KCN-Versuche. Auch dieses Pharmakon bedingte eine gewisse Hemmung der Katalase (siehe Hauptversuch 3 in Tab. 6 auf Seite 14). Im Vergleich mit der Wirkung der entsprechenden KCN-Konzentration in derselben Zeit (30 Minuten) ist die Hemmung durch Glutathion stärker, nämlich:

Glutathion 1:100, 30 Min. Einwirkung = 0,032 % H_2O_2
KCN 1:100, 30 Min. Einwirkung = 0,014 % H_2O_2.

In der Kontrolle 1 zum Hauptversuch 3 (Tab. 6, unter b) zeigte sich, wie bei KCN, eine Reaktion zwischen Glutathion und H_2O_2. Es dürfte daher für diese Ergebnisse dasselbe gelten, was ich bei den Kaliumcyanid-Versuchen bezüglich der Verwertbarkeit der Werte bereits auf Seite 12 betont habe, zumal die Thiolform des Glutathions leicht zur Disulfidform oxydiert wird, die ihrerseits die Katalasewirkung verstärkt (Balls und Hale)[8]).

Theoretisch betrachtet wird die Katalase auch durch SH-Glutathion fast ganz gehemmt bei einer Konzentration von 1:100 und einer Zeitdauer von 30 Minuten (siehe Tab. 7, S. 14).

Praktisch tritt aber auf jeden Fall die Oxydation des Glutathion durch H_2O_2 ein, sodaß dann das Glutathion und ein erheblicher Teil des H_2O_2 ausfällt.

[7]) Bersin, Th.: Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. Marburg, **71**, 55 (1937).

[8]) Balls, A. K. u. W. S. Hale: J. amer. chem. Soc. **54**, 2133 (1932).

Tabelle 6.

Versuche mit Glutathion.

Hauptversuch 3 und 3 Kontrollen	Konzentration von Glutathion	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 30 Min.
a) Hauptversuch: Blut (1 %) als Kataläseträger + Glutathion (1 %) + H_2O_2 (0,1 %)	1:100	0,0319
b) Kontrolle 1: Glutathion (1 %) + H_2O_2 (0,1 %) ohne Blut	1:100	0,0610
c) Kontrolle 2: H_2O_2 (0,1 %) allein ohne Glutathion, ohne Blut	—	0,1102
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut, ohne Glutathion	—	0,0008

Tabelle 7.

Versuche mit Glutathion.

„Theoretischer" Wert zum Hauptversuch 3 (siehe Tabelle 6).

Konzentration von Glutathion	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 30 Min.
1:100	0,0811

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Glutathion.

Somit kann auch Glutathion (ganz abgesehen von dem sehr hohen Preis des Stoffes) als Konservierungsmittel der aktiv oxydierenden Wirkung des H_2O_2 nicht in Frage kommen.

c) Natrium nitricum.

An dritter Stelle wählte ich ein Pharmakon, von dem Kultjugin u. Sawostjanoff[9]) angegeben haben, daß es die Katalase des Blutes lähmen soll. Es handelt sich um den praktisch wenig giftigen Natron- oder Chilisalpeter, Natrium nitricum, $NaNO_3$.

Tabelle 8.
Versuche mit Natriumnitrat.

Hauptversuch 4 und 3 Kontrollen	Konzentrationen von Natriumnitrat	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 5 Min.	10 Min.	30 Min.
a) Hauptversuch: Blut (1 %) als Katalaseträger + $NaNO_3$ + H_2O_2 (0,1 %)	1: 10	0,0014	0,0019	—
	1:100	0,00085	0,0014	0,0014
	1:200	—	—	0,0012
	1:500	—	—	0,0009
b) Kontrolle 1: $NaNO_3$ + H_2O_2 (0,1 %) ohne Blut	1: 10	0,1182	0,1180	—
	1:100	0,1084	0,1077	0,1124
	1:200	—	—	0,1064
	1:500	—	—	0,1119
c) Kontrolle 2: $NaNO_3$ + Blut (1 %) ohne H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,00052	0,0005	0,00085
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut ohne $NaNO_3$ (Durchschnittswerte)	—	0,00085	0,00099	0,00068

Leider waren meine Versuche mit $NaNO_3$ ohne Erfolg. Das gesamte H_2O_2 wurde trotz Anwesenheit von $NaNO_3$ zerstört (siehe Hauptversuch 4 in Tabelle 8, oben). Der Gehalt an H_2O_2 war bei Verwendung selbst der hohen $NaNO_3$-Konzentration 1:10 nach 5 Minuten Erwärmen im Wasserbade = 0,0014 %, also praktisch = Null.

Im Vergleich hierzu zeigt der Durchschnittswert der Kontrolle 3 (hier war bei Abwesenheit von $NaNO_3$ nur die Katalasewirksamkeit des Blutes auf H_2O_2 geprüft worden!), praktisch dasselbe Ergebnis,

[9]) Kultjugin A. u. G. Sawostjanoff: Bioch. Ztschr. **211**, 131 (1929).

nämlich H_2O_2 nach 5 Minuten — 0,00085 %. Auch die übrigen $NaNO_3$-Konzentrationen (1:100—1:500) zeigen kein anderes Ergebnis.

In der Kontrolle 1 zum Hauptversuch 4 war die Blutlösung durch Aqua destillata ersetzt und die Probe auf eine etwa auftretende Reaktion zwischen $NaNO_3$ und H_2O_2 gemacht worden. Wie die Ergebnisse zeigen, trat hier keine Abnahme des H_2O_2-Gehaltes auf, sodaß eine Reaktion zwischen H_2O_2 und $NaNO_3$, wie zu erwarten, nicht stattgefunden hat.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Natrium nitricum ($NaNO_3$).

Die Versuche mit $NaNO_3$ zeigen somit, daß das H_2O_2 durch die Katalase trotz Gegenwart von $NaNO_3$ vollständig zersetzt wurde, daß das $NaNO_3$ also eine Hemmung der Katalasewirkung des Blutes nicht bewirkte. $NaNO_3$ ist daher selbst zu 10 % nicht als Konservierungsmittel für die aktiv-oxydierende Wirkung des H_2O_2 geeignet.

d) Natriumacid.

Das vierte Pharmakon, das ich einer Prüfung auf die Hemmung der Blutkatalase unterzog, war das Natriumsalz der Stickstoffwasserstoffsäure, das Natriumacid, NaN_3, das nach Keilin u. Hartree[10]) die Katalasewirkung auf H_2O_2 hemmt.

Die Ergebnisse der Versuche mit NaN_3 waren im Gegensatz zu den Versuchen mit den bereits besprochenen Pharmaka erfolgreich. Aus diesem Grunde beschäftigte ich mich mit dem NaN_3 eingehender und prüfte hiervon eine ganze Reihe verschiedener Konzentrationen.

Die Untersuchungen mit NaN_3 zerfallen in die 3 Hauptversuche Nr. 5—7. Im Hauptversuch 5 (Tab. 9, Seite 17) benutzte ich Blutlösung in Aqua dest., im Hauptversuch 6 (Tab. 10, Seite 18) Suspension von defibriniertem Blut in 0,9 %iger NaCl-Lösung, im Hauptversuch 7 (Tab. 11, Seite 19) verwendete ich eine Suspension gewaschener Blutkörperchen in 0,9 %iger NaCl-Lösung als Katalaseträger.

Mit diesen 3 Hauptversuchen (Tabellen 9—11) wollte ich feststellen, ob die Wirksamkeit der Blutkatalase bei den verschiedenen Blutlösungen bzw. Suspensionen sich änderte.

Die Ergebnisse der Hauptversuche zeigen, daß die Katalase des Blutes durch das Natriumacid praktisch vollständig gelähmt wird.

---

[10]) Keilin, D. u. E. Hartree: Nature (London) **1934**, II, 933.

Tabelle 9.

Versuche mit Natriumacid.

Hauptversuch 5 und 3 Kontrollen	Konzentrationen von Natriumacid	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer der Einwirkung von 30 Min.	1 Std.	2 Std.	5 Std.	10 Std.
a) Hauptversuch:	1: 100	0,1004	0,1021	0,0942	0,0868	0,0823
	1: 500	0,1061	—	—	—	0,0854
Blut (1 %) als	1: 1000	0,1017	0,0859	0,0765	0,0873	0,0806
Katalaseträger	1: 1200	0,0998	—	—	—	—
+ Natriumacid	1: 1500	0,0963	0,0883	0,0781	0,0759	0,0777
+ H_2O_2 (0,1 %)	1: 1600	0,0885	—	—	—	—
	1: 2000	0,0784	—	—	—	—
	1: 5000	0,0799	—	—	—	—
	1: 10000	0,0694	—	—	—	—
	1: 20000	0,0492	—	—	—	—
	1: 30000	0,0223	—	—	—	—
	1: 40000	0,0095	—	—	—	—
	1: 50000	0,0054	—	—	—	—
b) Kontrolle 1:	1: 100	0,1082	0,1123	0,1033	0,1048	0,1029
	1: 500	0,1116	—	—	—	0,1082
Natriumacid	1: 1000	0,1143	0,1080	0,1033	0,1079	0,1072
+ H_2O_2 (0,1 %)	1: 1200	0,1078	—	—	—	—
ohne Blut	1: 1500	0,1097	0,1038	0,1072	0,1160	0,1095
	1: 1600	0,1099	—	—	—	—
	1: 2000	0,1010	—	—	—	—
	1: 5000	0,1068	—	—	—	—
	1: 10000	0,1080	—	—	—	—
	1: 20000	0,1089	—	—	—	—
	1: 30000	0,1060	—	—	—	—
	1: 40000	0,1092	—	—	—	—
	1: 50000	0,1087	—	—	—	—
c) Kontrolle 2: Natriumacid + Blut ohne H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0009	0,0009	0,0009	0,00085	0,0010
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut ohne Natriumacid (Durchschnittswerte)	—	0,0010	0,00085	0,0009	0,0008	0,0008

Bei einer NaN_3-Konzentration von 1 : 100 wird nach 60 Minuten langem Verweilen im Wasserbade das H_2O_2 vollständig wiedergefunden. Innerhalb eines Zeitraumes von 2—10 Stunden ist eine kaum

ins Gewicht fallende Zersetzung des H_2O_2 zu beobachten. Diese Ergebnisse kann man ebenfalls noch bei einer NaN_3-Konzentration von 1 : 1000 beobachten, nämlich nach 30 Minuten langem Verweilen im Wasserbade ist bei dieser Konzentration noch 0,102 %, nach 60 Minuten 0,086 %, nach 2 Stunden 0,077 %, nach 10 Std. noch 0,08 % H_2O_2 vorhanden.

Tabelle 10.

Versuche mit Natriumacid.

Hauptversuch 6 und 3 Kontrollen	Konzentration von Natriumacid	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 30 Min.
a) Hauptversuch:		
Blut (Suspension)	1: 100	0,1012
1 % als Katalaseträger	1:1000	0,1009
	1:1200	0,0997
+ Natriumacid	1:1400	0,0934
+ H_2O_2 (0,1 %)		
b) Kontrolle 1:	1: 100	0,1082
Natriumacid	1:1000	0,1109
+ H_2O_2 (0,1 %),	1:1200	0,1075
ohne Blut	1:1400	0,1128
c) Kontrolle 2: Natriumacid + Blut (1 %), ohne H_2O_2 (Durchschnittswert)	—	0,0010
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut, ohne Natriumacid (Durchschnittswert)	—	0,0008

Erst nach weiterer Abnahme der NaN_3-Konzentration, nämlich von einer NaN_3-Konzentration 1:1400 ab, ist nach 30 Minuten eine stetige, wenn auch geringe Abnahme des H_2O_2-Gehaltes zu beobachten,

Tabelle 11.

Versuche mit Natriumacid.

Hauptversuch 7 und 3 Kontrollen	Konzentrationen von Natriumacid	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 30 Min.
a) Hauptversuch: Blut 1 % [Suspension gewasch. Erythrozyten (Katalase)] + Natriumacid + H_2O_2 (0,1 %)	1:100	0,1044
b) Kontrolle 1: Natriumacid + H_2O_2 (0,1 %), ohne Blut	1:100	0,1063
c) Kontrolle 2: Natriumacid + Blut (1 %), ohne H_2O_2 (Durchschnittswert)	—	0,0015
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Blut, ohne Natriumacid (Durchschnittswert)	—	0,0005

die aber im großen und ganzen mäßig bleibt bis NaN_3 1:5000. Die Zahlen seien aufgeführt:

1:1500 30 Minuten Wasserbad = 0,096 % H_2O_2

1:5000 30 Minuten Wasserbad = 0,08 % H_2O_2.

Bis einschließlich NaN_3 1:40000 war noch unzersetztes H_2O_2 wiederzufinden, wenn der Prozentsatz auch sehr gering ist, nämlich etwa 0,01 %.

Im folgenden möchte ich an einem Beispiel die Wirkung des Kaliumcyanids im Gegensatz zu der des Natriumacids auf die Hemmung der Katalase zeigen:

KCN-Konzentration:

1:100 5 Minuten Wasserbad = 0,0716 % H_2O_2

NaN_3-Konzentration:

1:1500 10 Stunden Wasserbad = 0,0777 % H_2O_2

Man ersieht aus dieser Gegenüberstellung, daß das NaN_3 in 15 mal schwächerer Konzentration als das KCN dieselbe Wirkung auf die Katalase ausübt. Dazu kommt noch, daß die Lähmung der Katalase in Gegenwart von KCN nur 5 Minuten anhält, während das Ferment durch NaN_3 10 Stunden hindurch gehemmt wird.

Die Art der Blutform (haemolysiertes Blut in Aqua destillata, Suspension von defibriniertem Blut bezw. gewaschenen Erythrozyten in 0,9 %-NaCl-Lösung) war ohne Bedeutung, wie die entsprechenden Werte der Tabellen 9—11 zeigen.

Mit den Kontrollen Nr. 1 eines jeden Hauptversuches prüfte ich wiederum auf eine etwa auftretende Reaktion zwischen Pharmakon und H_2O_2, konnte aber bei den NaN_3-Versuchen eine solche Reaktion nicht beobachten, jedenfalls trat keine Abnahme des H_2O_2-Gehaltes ein.

Zusammenfassung.
zu den Versuchen mit Natriumacid (NaN_3).

Es ergibt sich, daß das Natriumacid selbst in niedrigen Konzentrationen noch die Fähigkeit besitzt, die Katalase des Blutes auszuschalten und daß ferner diese Wirkung lange Zeit anhält. In diesem Pharmakon hätte man daher einen Stoff, der die Katalasewirksamkeit des Blutes auf längere Zeit vollständig auszuschalten und dadurch die aktiv-oxydierende Wirkung des H_2O_2 in der Konzentration 1:1000 zu ermöglichen vermag. Die Frage allerdings, ob das NaN_3 zu diesem Zwecke therapeutisch verwendet werden kann, ist bei der großen Giftigkeit der dem NaN_3) zu grundeliegenden Stickstoffwasserstoffsäure (HN_3) (Biehler[11]), Hildebrandt und Schmidt[22])) zum mindesten zweifelhaft, und es bedarf jedenfalls zuvor einer einwandfreien Klärung.

3. Versuche mit Leberkatalase.

Im Anschluß an die Versuche mit den genannten 4 Pharmaka in ihrer Wirkung auf die Katalase des Blutes wurden von mir noch einige Versuche mit Pferdeleberpulver als Katalaseträger angestellt.

Katalase findet sich außer im Blut besonders reichlich in der Leber.

Ich stellte mir ein Leberpulver und zwar aus Pferdeleber nach folgender Methode her:

[11]) Biehler: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **126**, 1 (1927).
[12]) Hildebrandt u. Schmidt: ebenda **187**, 155 (1937).

1 kg frische Pferdeleber befreite ich von Blut, indem ich die Leber 15 Minuten lang von der Vena portae aus mit physiologischer Kochsalzlösung unter Druck spülte. Sodann wurde die Leber fein zermahlen und anschließend durch ein Koliertuch gepreßt. Die erhaltene Masse wurde daraufhin mit der doppelten Menge 96 %igen Alkohols bei Gefriertemperatur versetzt, von der entstandenen Fällung abfiltriert (Doppel-Filter), der Rückstand an der Luft getrocknet, im Mörser zermalen und das so erhaltene Pulver im Vakuumexsikkator über H_2SO_4 weiter getrocknet und bei Lichtabschluß aufbewahrt. Ich erhielt aus 1 kg Pferdeleber ungefähr 25 g Leberpulver.

Tabelle 12.

Versuche mit Blausäure (KCN).
(Leberkatalase)

Hauptversuch 8 und 3 Kontrollen	Konzentrationen von KCN	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer der Einwirkung von 5 Min.
a) Hauptversuch: Leberpulver-suspension als Katalaseträger (0,1 %)	1: 100	0,0958
+ KCN + H_2O_2 (0,1 %)	1: 1000	0,0376
b) Kontrolle 1: KCN + H_2O_2 (0,1 %), ohne Leberpulver	1: 100	0,1022
	1: 1000	0,1151
c) Kontrolle 2: H_2O_2 (0,1 %) allein, ohne Leberpulver, ohne KCN (Durchschnittswert)	—	0,1090
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Leberpulver, ohne KCN (Durchschnittswert)	—	0,0024

Ein experimenteller Vergleich zwischen der Wirksamkeit der Blutkatalase und der Katalase des Leberpulvers auf das H_2O_2 ergab, daß das Leberpulver eine 10fach stärkere Wirkung als die entsprechende Menge Blut besaß. Ich nahm daher zu den folgenden Versuchen eine Leberpulversuspension in Aqua destillata 1:500, welche

bezüglich der H_2O_2-Zersetzung etwa dieselbe Wirkung hatte wie eine 2 %ige Blutlösung. Um weiterhin Schwankungen in der Wirkung des Pulvers nach Möglichkeit auszuschalten, stellte ich mir für jeden Versuch eine frisch zubereitete „Lösung" von dem im Exsikkator aufbewahrten Leberpulvervorrat auf folgende Weise her:

Das Pulver wurde zunächst mit etwas Aqua destillata im Mörser angerieben, dann nach Zugabe der noch fehlenden Flüssigkeit 1 Std. lang zwecks bestmöglicher Auflösung unter häufigem Umschütteln stehen gelassen, hierauf zentrifugiert, wobei ich eine ziemlich klare Flüssigkeit erhielt, mit der ich die Versuche ausführte.

Die Versuche mit Leberpulver beschränkten sich auf 2 Pharmaka, und zwar auf Blausäure (KCN) und auf das Natriumacid.

Tabelle 13.

Versuche mit Natriumacid.

(Leberkatalase)

Hauptversuch 9 und 3 Kontrollen	Konzentrationen von Natriumacid	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach der Dauer von 30 Min.
a) Hauptversuch: Leberpulver-suspension (0,1 %) als Katalaseträger + Natriumacid + H_2O_2 (0,1 %)	1: 100	0,1114
	1:1000	0,1097
	1:1200	0,1041
b) Kontrolle 1: Natriumacid + H_2O_2 (0,1 %), ohne Leberpulver	1: 100	0,1186
	1:1000	0,1182
	1:1200	0,1056
c) Kontrolle 2: Natriumacid + Leberpulver, ohne H_2O_2 (Durchschnittswert)	—	0,0008
d) Kontrolle 3: H_2O_2 (0,1 %) + Leberpulver, ohne Natriumacid (Durchschnittswert)	—	0,0025

Von KCN prüfte ich 2 Konzentrationen, nämlich 1:100 und 1:1000. Hierbei zeigte sich dasselbe Bild wie bei den Versuchen mit

KCN und Blutlösung. Auch hier wurde das H_2O_2 trotz Anwesenheit von KCN zersetzt und zwar in demselben Maße, wie bei der Blutlösung als Katalaseträger. Das bedeutet, daß die Katalase des Leberpulvers durch KCN bei Gegenwart von H_2O_2 ebenso ungenügend ausgeschaltet wird wie die des Blutes (siehe Tabelle 12 Seite 21).

Im Gegensatz zu diesen Versuchen zeigten die in den Versuchen mit Natriumacid (3 Konzentrationen) erhaltenen Zahlen das gleiche Bild wie bei den Blutversuchen, nämlich eine völlige Ausschaltung der Katalasewirkung des Leberpulvers (siehe Tabelle 13 Seite 22).

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Leberkatalase.

Vergleicht man die Ergebnisse beider Versuchsreihen mit den entsprechenden Versuchen mit Blutlösung, so sieht man fast völlige Übereinstimmung, und es bestätigt sich hiermit nochmals, daß die Blausäure die katalytische Zersetzung des H_2O_2 nur mäßig verhindert, während das Natriumacid die Katalasewirkung in stärkstem Maße auszuschalten vermag.

III. BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.

Die mir gestellte Aufgabe, Pharmaka zu finden, die unter Ausschaltung der Katalasewirkung die aktiv-oxydierende Wirkung des H_2O_2 zu erhalten vermögen, konnte von mir nur teilweise gelöst werden:

Die Blausäure, welche wegen ihrer großen Giftigkeit für die therapeutische Verwendung von vornherein ausscheiden mußte, wurde nur aus wissenschaftlichem Interesse mit geprüft. Hierbei konnte quantitativ verfolgt werden, wie die Ausschaltung („Lähmung") der Katalase durch Blausäure nicht vollständig ist und nur kurze Zeit anhält, weil die Blausäure durch H_2O_2 oxydiert und unwirksam gemacht und dadurch die Katalase reaktiviert wird.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Glutathion, das zwar praktisch ungiftig und in der SH-Form (Thiolform) die Katalase an sich stärker als Blausäure ausschaltet, aber auch nur kurze Zeit wirkt, weil das SH-Glutathion als leicht oxydable Substanz durch H_2O_2 zur S-S-Form (Disulfidform) oxydiert wird, die ihrerseits die Katalasewirkung fördert.

Gänzlich unwirksam erwies sich in meinen Versuchen das Natriumnitrat, das bei vorhandener Wirksamkeit wegen seiner praktischen Ungiftigkeit sehr geeignet gewesen wäre.

Sehr wirksam sowohl in der Intensität (völlige Ausschaltung der Katalasewirkung noch durch die Konzentration 1:1200) als auch in der Wirkungsdauer (bei 1:1000 bis 10 Stunden) zeigte sich das Natriumacid, leider aber ist dieses Pharmakon so toxisch, daß seine therapeutische Verwendung durchaus in Frage gestellt ist.

IV. ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurden Untersuchungen mit Blausäure, Glutathion, Natriumnitrat und Natriumacid ausgeführt, um festzustellen, inwieweit diese Pharmaka in der Lage sind, eine Zerstörung des H_2O_2 durch die Katalase des Blutes bzw. der Leber gänzlich zu verhindern oder wenigstens für eine gewisse Zeit aufzuheben.

Die Blausäure vermag die katalytische Wirkung von Blut bzw. Leberpulver auf H_2O_2 erheblich, aber erst in verhältnismäßig hoher Konzentration, ferner nicht vollständig und vor allem nur sehr kurze Zeit zu hemmen. Zwischen Blausäure und H_2O_2 findet eine Reaktion, und zwar die Oxydation der Blausäure, statt, so daß einerseits H_2O_2 schon ohne Anwesenheit von Katalase hierdurch zersetzt wird und weiterhin durch Ausschaltung der Blausäure die „gelähmte" Katalase wieder reaktiviert wird. Diese Tatsachen und die außerordentliche Giftigkeit der Blausäure bedingen, daß dieses Pharmakon therapeutisch für den genannten Zweck nicht in Betracht kommen kann.

Das Glutathion, ein im Gegensatz zur Blausäure praktisch ungiftiger und physiologisch im Organismus vorkommender Stoff, wirkt in der Konzentration 1:100 zwar stärker antikatalytisch als Blausäure, aber auch hier ist die Ausschaltung der Katalase nicht vollständig und nur von sehr kurzer Dauer. Auch hier findet eine Reaktion zwischen beiden Stoffen statt, und zwar eine Oxydation des SH-Glutathions zur Disulfidform des Glutathions. Dieses-S-S-Glutathion fördert die Katalasewirkung. Somit dürfte auch dieses Pharmakon, ganz abgesehen von seinem hohen Preis, therapeutisch als Zusatz zu H_2O_2 nicht in Frage kommen.

Das Natriumnitrat, ein praktisch ungiftiger Stoff, erwies sich in meinen Versuchen — entgegen den Angaben der Literatur — vollkommen unwirksam: selbst die so hohe Konzentration von 10 % schränkt die Wirkung der Katalase auf das H_2O_2 nicht im geringsten ein.

Das Natriumacid vermag im Gegensatz zu den vorgenannten Pharmaka die Katalase vollständig auszuschalten, und zwar bis zu einer Konzentration von 1:1200. Eine Hemmung der katalytischen Zersetzung des H_2O_2 wird aber noch durch Natriumacid 1:20000 bewirkt. Die Wirkung des Natriumacids hält lange Zeit an, bei einer Konzentration von 1:1000 ist die Wirkung nach 10 Stunden praktisch dieselbe wie nach 30 Minuten. — Ob aber Natriumacid therapeutisch zur Erhaltung der aktiv oxydierenden Wirkung des H_2O_2 gegenüber Katalase dienen kann, ist angesichts der Giftigkeit dieses Pharmakon sehr unwahrscheinlich.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. O. Geßner für die freundliche Überlassung des Themas und die überaus bereitwillige Förderung während der Bearbeitung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ferner danke ich Herrn Dr. G. Urban für das meinen Versuchen entgegengebrachte Interesse und die freundliche Unterstützung bei den chemischen Untersuchungen.

SCHRIFTTUM.

Balls, A. K. und Hale, W. S.: J. amer. chem. Soc. **54,** 2133 (1932).
Bersin, Th.: Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. Marburg, **71,** 55 (1937).
Biehler: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **126,** 1 (1927).
Deutsches Arzneibuch, **6.** Ausgabe, S. 354 (1926).
Hildebrandt und Schmidt: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **187,** 155 (1937).
Keilin, D. und Hartree, E.: Nature (London **1934),** II 933.
Kultjugin, A. und Sawostjanoff, G.: Biochem. Ztschr. **211,** 131 (1929).
Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Leipzig **1937,** S. 441.
Rona, Fiegel und Nakahara: Biochem. Ztschr. **160,** 272 (1925).
Treadwell, F. P.: Analytische Chemie, S. 577 **(1917).**

LEBENSLAUF.

Am 13. September 1905 wurde ich als Sohn des Möbelfabrikanten Wilhelm Bornemann und seiner Ehefrau Frieda in Hildesheim geboren. Ich besuchte in Hildesheim die Mittelschule, das Gymnasium Andreanum und das Gymnasium Josephinum, an dem ich am 1. März 1928 die Reifeprüfung bestand. Anschließend studierte ich an den Universitäten Göttingen, Kiel und Halle (Saale) Zahnheilkunde. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich in Kiel am 19. Februar 1934, die zahnärztliche Prüfung in Halle (Saale) am 10. März 1938. Sodann war ich im pharmakologischen Institut der Universität Halle (Saale) bis August 1938 mit der Durchführung der vorstehenden Arbeit beschäftigt. Nach mehrwöchentlicher Tätigkeit als zahnärztlicher Vertreter ließ mich am 1. November in Hildesheim als praktischer Zahnarzt nieder.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen